

# **FARMAKOLOGISK BEHANDLING HOS PASIENTER MED ALVORLIGE MENTALE LIDELSER**

En deskriptiv studie hos poliklinisk behandlede pasienter

Sissel Renate Gundersen Revheim

Vår- 2007

## FORORD

*Prosjektoppgaven i medisinstudiet har lenge vært noe jeg har sett frem i mot, og gledet meg til. Endelig tid til å fordype seg litt mer inngående i et helt selvvalgt tema. Interessene mine spriker i mange retninger, men psykiatri med dets mangesidighet og dybde fascinerer meg. Noen kjappe søk på internett gjorde at jeg raskt kom over en presentasjon av TOP-prosjektet på Ullevål universitetssykehus. Dette fanget min interesse og fikk lyst til å skrive en oppgave ut i fra datamaterialet fra dette prosjektet. Jeg tok kontakt med lederen, Ole Andreassen. Etter en hyggelig telefonsamtale fikk jeg navn og mailadresse til Ingrid Melle, hun satte meg i forbindelse Stein Opjordsmoen, som skulle bli min veileder.*

*I alle ledd ble jeg møtt med hjelpsomhet og entusiasme. Denne iveren har motivert meg gjennom hele oppgaveperioden. Jeg har nytt godt av sommerjobb, kontorplass og pc-tilgang på TOP-bygget/Senter for Psykoseforskning, samt faglig kompetanse på stedet av Ingrid Melle og Astrid Birkenæs. Ingrid har gitt meg ideer og konkrete mål for oppgaven, mens Astrid bl.a. har hjulpet meg med selve datamaterialet og analysene. Denne hjelpen har vært til stor nytte for meg, tusen takk!*

*Veileder, Stein Opjordsmoen, har gjort en omfattende og flott innsats med å sy det hele sammen, strukturere og rette oppgaven og komme med utfyllende kommentarer. Jeg har ofte møtt opp noe motløs til veiledningenstimene, men alltid kjent på fornyet inspirasjon og tro på eget prosjekt ved endt time. Jeg vil takke Stein for en egen evne til å spre optimisme og til å føre prosjektet trygt i havn. Du har øst av din kunnskap og blitt et forbilde for meg, det har vært stort å bli veiledet av en så kompetent mann!*

# INNHALDSFORTEGNELSE

## Del I:

INNLEDNING.....	side 4
SCHIZOFRENI.....	side 5
AFFEKTIVE LIDELSER.....	side 6
ANTIPSYKOTIKA.....	side 8
ANTIDEPRESSIVA.....	side 12
STEMNINGSSTABILISERENDE MEDIKAMENTER.....	side 13
NÆRMERE PROBLEMSTILLING; FORSKNINGSSPØRSMÅLENE.....	side 14

## Del II:

MATERIALE OG METODE.....	side 15
--------------------------	---------

## Del III:

### RESULTATER:

A) AFFEKTIVE LIDELSER.....	side 16
----------------------------	---------

Tabell A 1: Diagnostisk fordeling

Tabell A 2: Pasientkarakteristika

Tabell A 3: Bruksmønster

Tabell A 4: Mest brukte antipsykotikum

Tabell A 5: Mest brukte antidepressiva

Tabell A 6: Mest brukte stemningsstabiliserende medikament

B) SCHIZOFRENI OG ANDRE PSYKOSER.....	side 19
---------------------------------------	---------

Tabell B 1: Diagnostisk fordeling

Tabell B 2: Pasientkarakteristika

Tabell B 3: Bruksmønster

Tabell B 4: Mest brukte antipsykotikum

Tabell B 5: Mest brukte antidepressiva

Tabell B 6: Mest brukte stemningsstabiliserende medikament

SAMMENLIGNINGER.....	side 21
----------------------	---------

Tabell 7: Kombinasjon av medikamenter

Tabell 8: Er forskjellene i bruksmønster mellom gruppene statistisk signifikante?

## Del IV

DISKUSJON.....	side 22
----------------	---------

KONKLUSJON.....	side 24
-----------------	---------

## Del V:

LITTERATURREFERANSER.....	side 24
---------------------------	---------

## Del I

### INNLEDNING

Medikamentell behandling av personer med alvorlige psykiske lidelser er et aktuelt tema i Norge i dag – og i verden for øvrig.

Fra de tidligste tider har mennesket prøvd å lindre psykiske plager med ymse preparater, som opium, alkohol, brom og kamfer, bare for å nevne noen. Men ”den medikamentelle æra” skriver seg ikke lenger tilbake enn til begynnelsen av 1950 årene (1). Da fikk vi det første medikamentet med overbevisende antipsykotisk virkning. Siden den gang har psykofarmaka for alvorlig psykisk lidelse blitt gjenstand for utstrakt forskning, og medikamentene er inndelt i ulike grupper: antipsykotika, antidepressiva, stemningsstabilisatorer og anxiolytika/hypnotika. Legemiddelindustrien tjener store penger, og media inklusive fagpressen spiller ofte på lag ved å reklamere for nye preparater.

Men media kan også rette et kritisk søkelys på medikamentbruk; hvorfor medisinerer bort naturlige følelser? Det foregår nemlig ikke bare utstrakt forskning på legemidler, men også på psykiske lidelser i seg selv. Antall diagnoser øker og diagnosekriterier utvides, dermed blir det flere personer med en psykisk lidelse. Disse trenger igjen medikamentell behandling med spesialtilpassete legemidler. Og industrien vet å følge opp, hevdes det (2).

Nye antipsykotika (annengenerasjons preparater) er utviklet og lansert med brask og bram og lovende ord. De befestet raskt sin posisjon som førstevalgspreparat i behandling av psykoser, i tråd med gjeldende retningslinjer i Norge i dag. De var riktignok mye dyrere enn sine forgjengere, men hadde vesentlig mindre bivirkninger og var til dels mer effektive. Imidlertid viser nyere studier at bildet ikke er så entydig (3-5). Kanskje kan de gamle medikamentene gjøre samme nytte, og være et bedre alternativ både for pasienten selv, og sett i et helsesøkonomisk perspektiv?

Det foregår også en utstrakt polyfarmasi (bruk av flere legemidler samtidig, både i fra samme medikamentgruppe og i fra ulike medikamentgrupper). Dette gir nødvendigvis mer penger i kassa for legemiddelindustrien, men er det alltid nødvendig for pasienten? Når det gjelder bruk av flere ulike antipsykotika, finnes det studier som kan tyde på at det er en praksis uten tilstrekkelig vitenskapelig dokumentert effekt (6).

I denne oppgaven ønsker jeg å studere mer inngående medikamentbruk blant pasienter med alvorlige psykiske lidelser (schizofreni og affektiv (vesentlig bipolar) lidelse) under naturalistiske betingelser. Jeg konsentrerer meg her om bruk av antipsykotika, antidepressiva og stemningsstabiliserende legemidler.

Først en innledende og orienterende faktadel:

## SCHIZOFRENI

Regnes som den alvorligste av de psykiske lidelsene, ikke minst fordi den rammer mennesker i ung alder og invalidiserer en større del av pasientene (7).

Risikoperioden for utvikling av schizofreni regnes fra 15- 45 års alderen, men de fleste utvikler symptomer i 18-30 års alderen. Toppen for sykdomsdebut er rundt 22 år for gutter, noe senere for jentene. De fleste plassene på psykiatriske døgninstitusjoner er belagt av personer med en schizofrenidiagnose.

Årsaksfaktorene er mange og sammensatte. Man kan si det er en multifaktorielt betinget lidelse. Både biologiske, psykologiske og sosiale faktorer spiller inn.

Pasientgruppen er i høy grad heterogen. I den ene enden av spekteret finnes pasienter med tidlig debut og lite utviklete sosiale ferdigheter, hvor hospitalisering i lange perioder er uunngåelig; i den andre enden finnes pasienter med begrenset symptomatologi, høy debutalder og langt mindre invalidisering (8).

Forskning har vist at det har stor betydning for prognosen at adekvat behandling starter så tidlig som mulig (9).

I dag behandles pasientene med antipsykotika, noe som har bedret prognosen betydelig – sammen med tidlig intervensjon. Den medikamentelle behandling skal hele tiden følges av støtteterapi, familieundervisning, miljøterapi og psykososiale tiltak (10).

Livstidsrisikoen er ca 1 %, årlig blir det diagnostisert 500-600 nye tilfeller i Norge, og her i landet lever rundt 20 000 med denne sykdommen. Schizofreni er også enormt ressurskrevende for samfunnet, trolig den enkeltlidelsen som medfører størst utgifter for helsevesenet.

Når man skal prøve å beskrive symptomer på schizofreni, snakker man ofte om de 4 A'er, fire grunnsymptomer, også kalt Bleulerske grunnsymptomer (11).

1. Assosiasjonsforstyrrelser: Virkelighetsfjern tenkning, vag og upresis verbalisering. Manglende sammenheng og logikk i tenkningen.
2. Autisme: pasienten trekker seg mer og mer inn i seg selv, lever i sin egen forestillingsverden. Depersonalisering og derealisasjonsfenomener. Autismen er grobunn for utvikling av vrangforestillinger, de kan i begynnelsen ha preg av selvhenføring og mistenksomhet, på senere stadier kan de mest bisarre vrangforestillinger oppstå.
3. Affektavflatning: mister evnen til å vise empati. Følelsesforstyrrelse.
4. Ambivalens: pasienten føler seg utsatt for motstridende behovs- og impulsretninger. Kan gi seg uttrykk i grove tvangshandlinger.

For å stille diagnosen schizofreni kreves det i henhold til DSM-IV (12) og ICD-10 (13) at minst to av følgende symptomer er til stede i minst en måned (ubehandlet):

- vrangforestillinger
- tankeforstyrrelser
- hallusinasjoner
- usammenhengende tale med hyppige avsporinger
- sterkt forstyrret eller kataton atferd
- negative symptomer som affektavflatning, passivitet eller tilbaketrekning.

Det må også være en markert forverring av pasientens funksjonsnivå, sosialt og yrkesmessig.

Det er vanlig å dele schizofreni opp i kliniske undergrupper (14). Men det er viktig å være klar over at det er sjelden noen frembyr rendyrkede symptomer som passer i akkurat en slik kategori. Det er oftest blandingsstilfeller, og hos mange pasienter skifter symptomatologien gjennom forløpet. De vanligste undergruppene er hebefreni, katatoni og paranoid. Av dem er paranoid den vanligste, og også den best representerte i mitt materiale (99 pasienter). Den innbefatter pasienter hvor paranoide symptomer, dvs. vrangforestillinger, dominerer. Pasienten har ofte ideer om å bli forfulgt, forgiftet eller påvirket av andre.

### **Differensialdiagnoser:**

Det kan ofte være vanskelig å stille diagnosen schizofreni, og mange vil i begynnerfasen få diagnoser som nevrose, depresjon, "reaktiv psykose" (14). I mitt materiale har vi inkludert tre ulike differensialdiagnoser: schizoaffektiv, schizofreniform og "andre psykoser" i følge DSM-IV. Fellesnevner for alle er at de er psykotiske lidelser. Ellers overlapper de hverandre i ganske stor grad.

Generelt er realitetsbrist kjerneforstyrrelsen ved en psykose. På grunn av realitetsbristen kan pasienten ha vanskeligheter med å skille mellom den ytre og indre verden, eller å oppleve seg selv som et helt menneske.

*Schizoaffektiv lidelse:* Tilstander med samtidig symptomer som ved schizofreni og symptomer på mani eller depresjon, men med vrangforestillinger eller hallusinasjoner i mer enn 2 uker uten prominente symptomer på en stemningslidelse. Utgjør i dette materialet 32 personer.

*Schizofreniform lidelse:* Fyller schizofrenikriteriene, men med kortere total sykdomsvarighet enn 6 mnd, og mer enn en mnd. Utgjør 8 personer i mitt materiale.

### **AFFEKTIVE LIDELSER:**

Også kalt stemningslidelser.

Det er rimelig å skille mellom kun alvorlig depresjon- unipolar lidelse, og en tilstand preget av både mani/hypomani og depresjon – bipolar lidelse.

### **Alvorlig depressiv lidelse (DSM-IV):**

Klassifiseres ved 2 grunnsymptomer:

1. Depresjonsfølelse.
2. Tap av interesse og lyst.

Og 8 tilleggssymptomer:

1. Tap av selvtillit
2. Skyldfølelse/ringhetsfølelse
3. Tanker om død/suicid
4. Nedsatt konsentrasjonsevne
5. Motorisk agitasjon eller retardasjon
6. Søvnforstyrrelser
7. Endret matlyst/vekttap
8. Energitap/tretthet

Lidelsen er til stede dersom minst 5 kriterier er oppfylt hvorav minst ett av grunnsymptomene.

### **Bipolar lidelse:**

Bipolar lidelse er en samlebetegnelse på ulike syndromer som kjennetegnes ved et svingende forløp av perioder med depressive og hypomane/maniske symptomer.

Lidelsen begynner gjerne i ung alder, ofte med mani hos menn og depresjon hos kvinner. Om lag 25% av bipolare tilstander begynner med mani, 50% med depresjon og 25% med et blandet manisk-depressivt bilde (14).

2-3 % av Norges befolkning antas å ha en lidelse innen for det bipolare spektrum (bipolar 1, bipolar 2 og bipolar uspesifisert)

Mani: definisjon: i følge DSM-IV:

- For personen uvanlig hevet stemningsleie eller irritabilitet.
- Tre eller flere av følgende: Øket energi, taletrengthet, redusert søvnbehov, tap av vanlige sosiale hemninger (ukritisk atferd), lett distraherbar, overdreven selvfølelse eller grandiose forestillinger, tankestrøm/tankeflukt.
- Varighet > 1 uke.

Må være alvorlig nok til at ordinært arbeid og sosiale aktiviteter forstyrres helt eller delvis, eller kreve innleggelse.

Hypomani: definisjon:

- Hevet stemningsleie eller uvanlig irritabilitet.
- Minst tre av følgende: Mer utadvendt atferd enn vanlig uten at den nødvendigvis er direkte ukritisk, redusert søvnbehov, bedre selvfølelse, mer taletrengt, tankestrøm/tankeflukt, lett distraherbar, psykomotorisk agitasjon.
- Ingen psykotiske symptomer.
- Varighet 4+ dager
- Vag grenseoppgang mellom forøket funksjon og funksjonssvikt.

Innenfor det bipolare spektrum er det særlig bipolar I og II jeg skal ta for meg i denne oppgaven.

Bipolar type 1 diagnostiseres dersom pasienten har opplevd alvorlige depresjoner og maniske episoder, eller bare maniske episoder. Symptomene fører ofte til alvorlig funksjonsnedsettelse eller psykose (8).

Bipolar lidelse type 1 kalles også for manisk-depressiv lidelse, og rammer ca 1 % av befolkningen.

Bipolar type 2 særpreges av depresjoner og hypomane episoder. Funksjonsnedsettelsen er mindre enn ved bipolar 1 lidelse, og psykotiske symptomer er fraværende i de oppstemte episodene. Depresjonene er imidlertid like alvorlige og kan preges av psykotiske symptomer som ved bipolar 1 lidelse. Man regner med at 1-2 % av befolkningen har en bipolar lidelse type 2.

**Konsekvenser:** Bipolar lidelse er en alvorlig sykdom, med store følger for sosial fungering: Personer med bipolar lidelse kan ha panikkangst, generell angst eller spiseforstyrrelser med tilleggssymptomer. Misbruk av alkohol, beroligende medisiner eller narkotika for å dempe uro og angst er vanlig.

**Forløp:** Lidelsen har helt klart et heterogent forløp, noen pasienter kan oppleve tallrike sykdomsepisoder, mens andre gjerne bare kan oppleve én sykdomsepisode i livet. Vel halvparten av dem som får en alvorlig depresjon vil før eller siden få én eller flere nye episoder. De fleste pasientene har 2-3 klare affektive episoder i sitt liv. Noen kan utvikle seg i kronisk retning med søvnløshet, angst, tretthet og lettere depresjon over tid. Residiv er hyppigst hos kvinner, mens et kronisk forløp er mer vanlig hos menn (14).

**Behandling:** Hos de fleste kan stemningsstabiliserende legemidler og psykososial oppfølging bidra til at sykdommen holdes rimelig i sjakk. Pasienter med affektive lidelser vil også kunne ha nytte av behandling med antipsykotika. Dette gjelder da først og fremst i de tilfeller hvor pasienten frembyr maniske, hypomaniske eller psykotiske symptomer (14). I mitt materiale står 60 av 127 pasienter med en affektiv lidelse på antipsykotika.

## ANTIPSYKOTIKA

Som nevnt vil antipsykotiske medikamenter kunne være aktuell behandling for både schizofreni og affektiv lidelse.

Alle antipsykotika virker ved å binde seg til bl.a dopaminreseptorer i hjernen, viktigst er D2-reseptoren. De har stort sett en antagonistisk, reseptorblokkerende virkning, og blokkerer derved virkningen av dopamin. Dopaminhypotesen som forklaringsmodell til schizofreni går ut på at symptomene hos pasienter med schizofreni er sekundære til en hyperraktivitet i det dopaminerge system (14). Dopaminerg hyperfunksjon er til stede ved aktiv psykose (10).

### Dopamin (1,15)

Dopamin er transmitter for dopaminerge nevroner. Man kan skille mellom flere avgrensede dopaminerge systemer i hjernen, med hver sine mer eller mindre veldefinerte funksjoner.

**Det mesolimbiske system:** Med utspring i substantia nigra og det ventrale tegmentumområdet, og med utløpere til bl.a. nucleus accumbens, tuberculum olfactorium og amygdala (limbiske områder). Kontrollerer følelser og oppførsel, ved overaktivitet her kan positive symptomer (f.eks illusjoner og hallusinasjoner) utløses.

**Det nigrostriatale systemet:** Fra substantia nigra til basalganglier (del av det ekstrapyramidale nevronale system av CNS). Kontrollerer motoriske funksjoner, er det som rammes ved Parkinsons sykdom. En blokkerende virkning av dette systemet, som ved bruk av antipsykotika, vil derfor kunne gi parkinsonisme som bivirkning (mer om dette senere).

**Det mesokortikale system:** Utspring i det mediale tegmentum- området og utløpere mest til prefrontal cortex og gyrus cinguli. Ukjent rolle, noen mener at den virker sammen med det mesolimbiske system i å mediere positive psykotiske symptomer. Muligens har dette systemet også betydning for utvikling av negative symptomer og kognitiv svikt.

Ulike antipsykotika har forskjellig affinitet for dopamin –reseptorene i de forskjellige dopaminerge systemer.

Utenom dopamin D2-reseptoren finnes det også andre reseptorer i hjernen hvor antipsykotika utøver en blokkerende virkning. De enkelte antipsykotika vil i varierende grad ha affinitet for den adrenerge alfa- 1 –reseptoren, histamin –H1- reseptoren, den kolinerge muskarinlignende reseptoren, og den serotonerge 5HT2- reseptoren.

### Førstegenerasjons antipsykotika

Disse har vi kjent til lenge, helt fra det ved en tilfeldighet på 1950-tallet ble oppdaget at medikamenter kunne virke antipsykotisk. Klorpromazin gitt som premedikasjon før kirurgi gjorde pasientene indifferente overfor det som foregikk rundt dem, selv om de fortsatt var ved full bevissthet.

Nesten alle førstegenerasjons antipsykotika, som klorpromazin, gir meget sterk blokkering av dopaminreseptorer generelt. Dermed er det blitt et kjennetegn for disse preparater at de har en



uttalt tendens til å gi motoriske bivirkninger som dystoni, parkinsonisme, akathisi og dyskinesier. Endokrine og seksuelle bivirkninger følger også av dopaminblokkade med påfølgende prolaktinstigning (16).

Blant førstegenerasjons antipsykotika skilles det mellom høypotente (også kalt lavdoseantipsykotika) og lavpotente (også kalt høydoseantipsykotika). For høypotente er det vanligvis tilstrekkelig å gi lave doser (ofte under 10 mg per døgn) for å oppnå en antipsykotisk effekt. Lavpotente må gis i høye doser (ofte over 100 mg per døgn) for å gi en antipsykotisk effekt.

Høypotente antipsykotika har sterk antidopaminerg virkning og gir ofte akutte ekstrapyramidale bivirkninger men mindre sedasjon og vektøkning enn lavpotente midler. De fleste lavpotente antipsykotika har antihistaminerg, antiadrenerg og antikolinerg virkning i tillegg til den D2-antagonistiske effekten. Dette øker risikoen for bl.a. vektøkning og blodtrykksfall. Alle har mindre tendens enn de høypotente til å gi akutte ekstrapyramidale bivirkninger (8).

### Annengenerasjons antipsykotika

Det er forsøkt å finne medikamenter som er mer selektive for dopamin-reseptorer i det mesolimbiske system, enn i det nigrostriatale (15). Dette for å oppnå en antipsykotisk effekt, uten ekstrapyramidale bivirkninger. Her kommer annengenerasjons medikamentene inn i bildet. De kalles også for atypiske, for de har de typiske effektene, men med en atypisk bivirkningsprofil i forhold til de gamle ("typiske") medikamentene. De aller fleste blokkerer både serotonin og dopaminreseptorer, og også en rekke subtyper av dopaminreseptorer, kolinerge reseptorer og histamin-reseptorer.

Generelt kan man si at de blokkerer serotoninreseptorer (5HT2-reseptorer) i sterkere grad enn de blokkerer dopaminreseptorene – og at de derfor teoretisk sett skal gi mindre motoriske bivirkninger (9).

### Virkninger av antipsykotika (1,14)

**Den uspesifikke sedative virkning:** Den minst karakteristiske virkningen, kan også fremkalles av en rekke andre medikamenter. Pasienten føler seg søvnig, har svekket konsentrasjonsevne og oppmerksomhet, og nedsatt intellektuell prestasjonsevne. Denne virkningen er sterkest hos høydose-antipsykotika.

**Den spesifikke dempende virkning:** En særegen virkning for antipsykotika. Den psykomotoriske uro, eksitasjon, intrapsykisk spenning og aggressivitet dempes, og pasientene blir mer indifferente overfor følelsesladde stimuli. Denne virkning er sterkest for lavdose antipsykotika.

**Den antipsykotiske virkning:** Spesiell og helt karakteristisk for antipsykotika. Demper eller fjerner helt psykotiske forstyrrelser som hallusinasjoner, vrangforestillinger og tenkningsforstyrrelser. Finnes like uttalt blant lavdose- som høydose preparater.

**Den psykostimulerende virkning:** Pasienten kan bli mer spontan og åpen, interessert i sine omgivelser, bedrer sin kognitive funksjon. Dette spesielt hvis pasienten er sterkt preget av negative symptomer.

## De ulike antipsykotika i mitt materiale (1,8, 17)

### Førstegenerasjons antipsykotika:

- **Flupentixol**, Fluanxol: Tioxantenderivat. Lite sedativt, høypotent  
*Indikasjoner: Psychiatria minor: som adjuvans til pasienter med nervøse lidelser preget av asteni, depresjon og angst, tretthet, motløshet, apati, initiativløshet. Senile atferdsforstyrrelser. Atferdsforstyrrelser og dysfori hos oligofrene. Alkoholisme. Psychiatria major: schizofreni og andre psykoser, spesielt i langtidsbehandlingen. Senile psykoser. Mani, akutte psykoser og abstinenssymptomer hos alkoholikere og narkomane.*  
”Utpreget lavdose-antipsykotikum. Ikke fullt så god antipsykotisk effekt.  
Har en viss antidepressiv effekt, i større grad enn de fleste andre antipsykotika. Bør gis til schizofrene som er mest plaget med negative symptomer.” (1)  
Anbefalt dose: Peroralt: 2,5 – 12 mg/døgn
- **Haloperidol**, Haldol: Butyrofenonderivat. Lite sedativt, høypotent antipsykotikum med antiemetisk effekt. Uttalt tendens til ekstrapyramidale bivirkninger.  
*Indikasjoner: Akutt og kronisk schizofreni og andre psykoser, spesielt paranoide former. Psykomotorisk uro, spesielt maniske, aggressive og forvirrede pasienter, også ved delirium tremens. Senil konfusjon og negativisme. Lettere psykiske insuffisiens tilstander med drag av uro, agitasjon, negativisme, aggressivitet, angst, hypomani eller lettere paranoide vrangforestillinger. Tics. Som antiemetikum.*  
Anbefalt dose: 2-12 mg/døgn
- **Klorprotixen**, Truxal: Tiozantenderivat. Uttalt sedativt lavpotent antipsykotikum med antiemetisk effekt. *Indikasjoner: angst, uro og søvnforstyrrelser. Alkoholisme og eufomani. Akutte og kroniske psykoser. Søvnforstyrrelser ved psykiatriske lidelser.*  
Anbefalt dose: 25-600 mg/døgn.
- **Klorpromazin**, Largactil: Fentiazinderivat. *Indikasjoner: Schizofreni. Maniske, toksiske og senile psykoser. Akutte urotilstander, senil uro. Lindring av angst, spenning og agitasjon hos psykonevrotiske pasienter.*  
Anbefalt dose: 100- 600 mg/døgn
- **Levomepromazin**, Nozinan: Fentiazinderivat. Uttalt sedativt lavpotent antipsykotikum. *Indikasjoner: psykoser preget av eksitasjon, uro, angst, spenning og irritabilitet. Abstinenssymptomer. Sterke smerter, enten alene, eller i kombinasjon med analgetika. Søvnforstyrrelser ved psykotiske tilstander.*  
Nozinan brukes lite som rent antipsykotikum, mer som et sedativum, og ofte i kombinasjon med et mer potent antipsykotikum.  
Anbefalt dose: 25-600 mg/døgn.
- **Perfenazin**, Trilafon: Fentiazinderivat. Mindre sedativt, relativt høypotent antipsykotikum med antiemetisk effekt. Tendens til ekstrapyramidale bivirkninger.  
*Indikasjoner: schizofreni, maniske, toksiske og senile psykoser. Akutte urotilstander, senil uro. Psykoneuroser. Abstinenssymptomer hos alkoholikere og narkomane. Angst- og spenningstilstander. Kvalme og brekninger.*  
Dette medikamentet har ofte vært foretrukket av psykiatere i Skandinavia, uvisst av hvilken grunn (1).  
Anbefalt dose: Peroralt: 8-64 mg/døgn.

- **Zuklopentixol, Cisordinol:** Tioxantenderivat. Middels sedativt, relativt høypotent antipsykotikum. Tendens til ekstrapyramidale bivirkninger.  
*Indikasjoner: Initial behandling av akutte psykoser, manier og eksacerbasjoner av kroniske psykoser.* ”Er å regne som et lavdose-antipsykotikum, men det ligger nær opptil høydose- antipsykotika, med relativt sterk uspesifikk sedativ-hypnotisk virkning. Muligens best effekt hos pasienter med fremtredende angst, spenning, eksitasjon og aggressivitet. Gir relativt ofte plagsomme bivirkninger, spesielt ved høyere doser. Bivirkningsprofilen ligger et sted mellom det som er typisk for hhv høydose- og lavdose-antipsykotika” (1).  
Anbefalt dose: Peroralt: 10-60 mg/døgn

#### **Annengenerasjons antipsykotika:**

- **Amisulprid, Solian:** En meget selektiv dopamin<sub>2</sub>-reseptor-antagonist som hovedsakelig utskilles uforandret gjennom nyrene. *Indikasjoner: akutt og kronisk schizofreni* ”Klinisk preg som lavdose-antipsykotikum, med liten sedativ-hypnotisk virkning, men også med bare moderat spesifikk dempende virkning. Antipsykotisk virkning i høy dosering, men bedre effekt på negative symptomer i lav dosering. Har generelt ganske gunstig bivirkningsprofil. Ikke samme tendens til å gi vektøkning som man ser ved mange andre nyere antipsykotika”(1).  
Anbefalt dose: 50-900 (-1200) mg/døgn.
- **Aripiprazol, Abilify:** Effekten er mediert via en kombinasjon av partiell agonisme for dopamin D<sub>2</sub>- og serotonin 5HT<sub>1a</sub>- reseptorer og antagonisme for serotonin 5HT<sub>2</sub>-reseptorer. Kalles også for tredjengenerasjons antipsykotika på grunn av den såkalte dopaminstabiliserende virkningen.  
Anbefalt dose: 10-15 mg/døgn. Maksimalt 30 mg/døgn.
- **Klozapin; Leronex og Clozapine:** Dibenzodiazepinderivat. Uttalt sedativt, gir vektøkning. Brukes bare ved behandlingsrefraktær schizofreni som tredjevalg. Fare for agranulocytose.  
”Klinisk er klozapin er utpreget høydose-antipsykotikum, med meget sterk sedativ-hypnotisk virkning, meget svak – om noen – spesifikk dempende virkning, meget god antipsykotisk virkning, og ganske god virkning også på negative symptomer. Hovedindikasjonen er schizofreni, men det er også vist god effekt på schizoaffective psykoser, og ved bipolar lidelse” (1).  
Anbefalt dose: 25-600 mg/døgn
- **Olanzapin, Zyprexa:** Ligner Klozapin biokjemisk. Gir vektøkning og tendens til sedasjon. Mindre tendens til ekstrapyramidale bivirkninger. *Indikasjon: Olanzapin er indisert ved behandling av schizofreni. Effektivt i å opprettholde klinisk bedring i løpet av vedlikeholdsbehandlingen hos pasienter som har vist initial behandlingsrespons. Olanzapin er indisert ved moderat til alvorlig manisk episode. Olanzapin er indisert til forebygging av nye episoder hos pasienter med bipolar lidelse, som har respondert på olanzapinbehandling i manisk fase.*  
Anbefalt dose: 5-15 (-20) mg/døgn.
- **Quetiapin, Seroquel:** Dibenzothiazepinderivat. Lavpotent med initial tendens til sedasjon. Ekstrapyramidale bivirkninger på placebonivå. *Indikasjoner: behandling av schizofreni. Behandling av moderate til alvorlige maniske episoder. Det er ikke vist at Seroquel forhindrer forekomst av nye maniske eller depressive episoder.*

Anbefalt dose: 300-750 mg/døgn.

- **Risperidon, Risperdal:** Benzisoxazolderivat. Lite sedativt. Initialt sees tendens til agitasjon og hodepine. Mindre tendens til ekstrapyramidale bivirkninger i lavere doser. *Indikasjoner: schizofrene psykoser hos voksne.* "Har vært forsøkt i behandlingen av mani, til dels med lovende effekt. Gir stort sett lite bivirkninger" (1).  
Anbefalt dose: 2-6 mg/døgn.
- **Ziprasidon, Zeldox:** Benzisothiazolderivat. Initial tendens til sedasjon. Liten tendens til å gi ekstrapyramidale bivirkninger. *Indikasjon: schizofreni*  
Anbefalt dose: Peroralt: 40-160 mg/døgn

## ANTIDEPRESSIVA (1,8,17)

Ble oppdaget i 1950 årene ved en tilfeldighet, da det ble observert at pasienter som var behandlet for tuberkulose fikk et hevet stemningsleie. Medikamentene hemmet enzymet MAO (monoaminoksidase). Man tror at funksjonen av monoaminer, som serotonin og noradrenalin, er nedsatt ved endogene depresjoner. Alle antidepressiva virker enten ved å hemme enzymer som bryter ned monoaminer, eller ved å interagere med transportproteiner for monoamine transmittersubstanser. Den terapeutiske effekten fordrer en økt signaloverføring av én eller flere monoaminer.

Kliniske hovedvirkninger av antidepressiva kan deles inn i 4 punkter:

1. Antidepressiv, stemningshevende virkning.
2. En viss psykostimulerende, hemningsløsende virkning.
3. Uspesifikk sedativ-hypnotisk virkning.
4. Angstdempende virkning.

Det har utviklet seg ulike grupper av antidepressiva, jeg nevner de tre gruppene, med tilhørende medikamenter, som finnes i mitt materiale:

**Trisykliske antidepressiva, TCA,** hemmer reopptak av synaptisk frigjort serotonin og noradrenalin, men har i tillegg bl.a. en antikolinerg og antihistaminerg virkning – som kan gi plagsomme bivirkninger som obstipasjon, urinretensjon, vektøkning, ortostatisk blodtrykksfall og kardiotoksitet i overdosering. Hovedindikasjonen er i følge Legemiddelhandboken de depresjoner som hører under de egentlige affektive lidelser. Kan også ha god effekt ved panikkelidelse og tvangslidelse.

- **Amitriptylin, Sarotex, Sarotex Retard, Tryptizol:** Uttalt antikolinerg virkning. Virker sterkt dempende, og er derfor særlig indisert ved depresjoner ledsaget av angst og betydelige søvnforstyrrelser.  
Anbefalt dose: Initialt 50 mg/døgn, gradvis økende til maksimalt 200-250 mg/døgn.
- **Klomipramin, Anafranil:** Sterkt hemmende virkning på serotoninreopptak, men relativt lite sedativt. Det TCA som ligner mest på SSRI.  
Anbefalt dose: Initialt 25-50 mg/døgn, gradvis økende til 100-150 mg/døgn.

**Selektive serotoninreopptakshemmer, SSRI, og beslektede midler:** Er selektive i hemningen av reopptak av serotonin. Er mindre toksiske, og har totalt sett færre bivirkninger enn TCA. Gjennomgående mindre sedative enn de andre gruppene. Venlafaxin kommer inn under de beslektede midlene, fordi det i tillegg hemmer reopptak av noradrenalin.

De nye medikamentene blokkerer ikke histamin – eller kolinerge reseptorer, og har derfor færre bivirkninger. Men den antidepressive effekten er lik.

- **Citalopram, Cipramil:** Indikasjoner: Depresjon, profylakse mot residiverende depresjon, panikklidelse, tvangslidelse.  
Anbefalt dose: 20 mg/døgn. Kan økes til 40 (-60)mg/døgn.
- **Escitalopram, Cipralex:** Indikasjoner: Depresjon. Panikklidelse. Sosial fobi.  
Anbefalt dose: 5-10 mg/døgn, maksimalt 20 mg/døgn.
- **Fluoksetin, Fontex:** Indikasjoner: Depresjon, tvangslidelse, bulimi. Det første SSRI som kom på markedet.  
Anbefalt dose: 20 mg/døgn. Kan økes til 40 (-60) mg/døgn.
- **Paroxetin, Seroxat:** Indikasjoner: Depresjon, panikklidelse, tvangssyndrom, sosial fobi, generalisert angstlidelse, posttraumatisk stresslidelse. Det mest brukte SSRI i Norge tidligere.  
Anbefalt dose: Initialt 10-20 mg/døgn. Kan økes til 40-50 mg/døgn.
- **Sertralin, Zoloft:** Indikasjoner: Depresjon, panikklidelse, tvangssyndrom, posttraumatisk stresslidelse.  
Anbefalt dose: Initialt 50 mg/døgn. Kan økes til 100-150 mg/døgn.
- **Venlafaxin, Efexor:** blokkerer selektivt reopptak av både serotonin og noradrenalin, men har ikke TCAs antikolinerge og kardiotoxiske virkning. Kan virke bedre enn SSRI ved endogene, melanokoliforme depresjoner. Indikasjoner: Depresjon. Generalisert angstlidelse.  
Anbefalt dose: Initialt 75 mg/døgn, økes gradvis til 150 mg/døgn. Maksimalt 300 mg/døgn.

**Reseptorantagonister:** Den antidepressive virkningen kommer av blokkering av hemmende presynaptiske alfa2-reseptorer, særlig på noradrenerge, men til dels også på serotonerge synaptiske terminaler. Relativt sterk antihistaminvirkning. Betydelig, men forbigående sedativ-hypnotisk virkning.

- **Mianserin, Tolvon:** Sterk sedativ hypnotisk virkning, og initialt betydelig angstdempende virkning.  
Anbefalt dose: Initialt 30 mg/døgn. Gradvis økende til 60-90 mg/døgn.
- **Mirtazapin, Remeron:** Den terapeutiske effekten er også her ved blokkering av presynaptiske alfa2-reseptorer. Har en sterk hemmende virkning på 5HT-reseptorer, og gir derfor færre seksuelle bivirkninger.  
Anbefalt dose: Initialt 15 mg/døgn. Økende til 30-45 mg/døgn.

## STEMNINGSSTABILISERENDE MEDIKAMENTER (8,14, 17)

I følge legemiddelhåndboken er stemningsstabiliserende medikamenter en fellesbetegnelse på legemidler som både er effektive i behandlingen av akutt mani og til å forebygge episoder av mani og depresjon ved bipolar lidelse.

Vi snakker om litium og antiepileptiske medikamenter:

- **Litium, Lithionit:** Har vært brukt i behandlingen av bipolar lidelse i mer enn 50 år. Har både antimanisk, antidepressiv og stemningsstabiliserende effekt. Kan også forsterke den antidepressive effekt av antidepressiva. Hovedindikasjonen er akutt behandling av mani og depresjon, og profylaktisk behandling av bipolar lidelse. Midlet er også

effektivt ved schizoaffectiv lidelse. De vanligste bivirkningene er økt tørste, polyuri, gastrointestinale symptomer som kvalme, oppkast og diaré, vektøkning, tremor, tretthet.

Litium regnes fortsatt som førstevalg ved profylaktisk behandling av bipolar lidelse.

Anbefalt dose justeres på bakgrunn av serumspeil, som må kontrolleres regelmessig.

#### Antiepileptika:

- **Karbamezapin, Tegretol:** Virker preventivt hos mange pasienter med bipolar lidelse. Kan gi en del plagsomme bivirkninger i starten, som trøtthet, svimmelhet, problemer med koordinering og hudutslett. Karbamezapin er indisert hos pasienter med bipolar lidelse som ikke har nytte av litium, eller hos såkalte "rapid cyclers",  
Anbefalt dose: 400-1600 mg/døgn.
- **Valproat, Orfiril:** Indikasjoner er bl.a psykotiske manier. Tåles vanligvis godt, og gir forholdsvis sjeldent bivirkninger.  
Anbefalt dose: 500-2000 mg/døgn.
- **Lamotrigin, Lamictal:** Effekt ved behandling av bipolar depresjon, og som profylakse for lettere bipolare tilstander. Ikke dokumentert effekt på mani.  
Anbefalt dose: Initialt: 25 mg/døgn. Økes gradvis til 100-400 mg/døgn.
- **Topiramat, Topimax og Gabapentin, Neurontin:** Nylig prøvd ut i store undersøkelser, synes å ha positiv effekt på pasienter med bipolar lidelse.
- **Klonazepam, Rivotril:** Er egentlig et benzodiazepin, men har bredspektret antiepileptisk effekt. Benyttes ved agitasjon og uro hos bipolare pasienter.

## NÆRMERE PROBLEMSTILLING OG FORSKNINGSSPØRSMÅLENE

Med denne informasjonen om de ulike lidelsene og medikamentgruppene i bunn, ønsker jeg å studere pasienter i de to hoveddiagnosegruppene; schizofreni og beslektede psykoser, og alvorlige affektive lidelser, mer inngående.

Jeg ser litt på ulike pasientkarakteristika, bl.a. kjønn, utdanning og sykdomsvarighet, men har hovedfokus på bruksmønsteret av antipsykotika, antidepressiva og stemningsstabiliserende medikamenter.

Jeg har ønsket å gjøre en studie uavhengig av legemiddelindustrien, med et ikke-selektert materiale, for å forsøke å speile den kliniske virkelighet.

Mine hovedspørsmål er:

Bruksmønster:

- **Hva bruker pasienter i disse diagnostiske gruppene av antipsykotika, antidepressiva og stemningsstabiliserende medikamenter?**
- I hvilke doser brukes medikamentene?
- I hvilke kombinasjoner brukes medikamentene?
- Er bruksmønsteret forskjellig i de diagnostiske gruppene?

## Del II

### MATERIALE OG METODE:

Jeg tok utgangspunkt i pasienter som behandles ved distriktpspsykiatriske sentre, og har analysert data fra Ullevål 600 undersøkelsen/TOP-prosjektet. Disse dataene er samlet inn i løpet av 2002-2006 og omhandler 321 farmakologisk stabile, polikliniske pasienter.

Materiale:

#### **TOP prosjektet:**

Tematisk område psykoser. Et prosjekt som foregår i samarbeid mellom Universitetet og universitetssykehusene i Oslo. Professor Ole Andreassen er leder. Hensikten med prosjektet, i følge Ullevål universitetssykehus egne nettsider, er: ”TOP prosjektet har som formål å skaffe ny kunnskap om psykotiske lidelser, fra sykdomsmekanismer til behandling og forebygging. Målet er å bedre forståelsen av det kliniske bildet ved psykotiske lidelser, og dermed identifisere undergrupper eller bestemte karakteristika (endofenotyper) som kan brukes til å søke etter de molekyllærgenetiske mekanismer som bidrar til den genetiske sårbarheten for lidelsene” (18). Pasienter med alvorlige psykiatriske lidelser blir inkludert.

Inklusjonskriteriene er vide, og består av å være registrert under psykiatrisk behandling ved et av de 4 universitetssykehusene i Oslo, være i alderen 18- 65 år. De må oppfylle DSM-IV kriterier for schizofreni, schizoaffektiv lidelse, schizofreniform lidelse, vrangforestillingslidelse, uspesifisert psykose, samt bipolar lidelse eller alvorlig depressiv lidelse. De må kunne snakke et skandinavisk språk, ikke ha noen anamnese på alvorlig hodetraume, ha en IQ over 70, og være egnet og villig til å gi informert samtykke (19). Alle pasientene ble intervjuet og undersøkt av en gruppe psykiatere og kliniske psykologer.

Metoder:

#### **GAF:**

Mål på psykososialt funksjonsnivå ble målt med ”Global Assessment of Function Scale” (GAF), splittet versjon. GAF er en kontinuerlig skala som løper fra 1 til 100, hvor 1 er det lavest tenkelige funksjonsnivå og 100 er det maksimale. Splittet GAF har vært anbefalt brukt i alle psykiatriske institusjoner siden 1998. Man har da én skala for symptom og én for sosial funksjonsnivå (20).

GAF- nivå: 31- 40: Psykosegrensen er satt til ca 40 på GAF-S. Dette nivået rommer litt nedsettelse av realitetstesting eller kommunikasjon, eller vesentlig funksjonsnedsettelse på flere områder som arbeid, familiære relasjoner, dømmekraft eller stemningsleie.

GAF- nivå: 41-50: Alvorlige symptomer eller vesentlig nedsettelse med hensyn til sosial funksjon og arbeidsevne.

GAF- nivå: 51-60: Moderate symptomer eller moderat vanskelighet med hensyn til sosial eller arbeidsmessig funksjon.

Pasienter med GAF-verdi rundt 50 eller lavere vil av de fleste vanlige mennesker oppfattes som klart syke.

Jeg delte materialet opp i to store diagnostiske grupper:

1: schizofreni og andre psykoser: til sammen 194 pasienter

2: affektive lidelser: til sammen 127 pasienter.

Diagnosene er grunnlagt på strukturerte intervjuer og er reliable med en kappa skåre på 0,77 (konfidensintervall 0.60 – 0.94) (21).

Disse to gruppene analyserte jeg med tanke på mine hovedspørsmål:

- **Hva bruker pasienter i disse diagnostiske gruppene av antipsykotika, antidepressiva og stemningsstabiliserende medikamenter?**
- I hvilke doser brukes medikamentene?
- I hvilke kombinasjoner brukes medikamentene?
- Er bruksmønsteret forskjellig i de diagnostiske gruppene?

Statistisk prosedyre:

Alle statiske analyser ble foretatt ved anvendelse av SPSS, versjon 14.0 (22).

For å sammenligne gruppene anvendte jeg kjikvadrant test, og jeg satte signifikansnivået til  $p=0,05$ .

## Del III

## RESULTATER

### A) AFFEKTIVE LIDELSER

**Tabell A 1: Diagnostisk fordeling:**

<b>Diagnose:</b>	<b>Antall pasienter:</b>
<i>Alvorlig depressiv lidelse/episode</i>	9
<i>- med psykotiske symptomer</i>	8
	17
<i>Bipolar lidelse type I</i>	
<i>- med psykotiske symptomer</i>	15
<i>- uten psykotiske symptomer</i>	45
	60
<i>Bipolar lidelse type II</i>	43
<i>Bipolar lidelse INA</i>	7
	127



**Tabell A 2: Pasientkarakteristika:**

	Spredning	Gj.snitt	Median	%
Alder	17 – 65	37,7	36	
Utdannelse, år	9 – 25	14,6	15	
Sykdomsvarighet, år	0 – 37	8,6	4	
Alder sykdomsdebut	14 – 60	29,3	26	
GAF symptom	29 – 92	58,7	59	
GAF funksjon	32 – 83	56,9	56	
Kvinner				62
Sivil status				
- gift/samboer				29
- enslig				54
- skilt/separert				15
- usikkert				2
Arbeidsstatus				
- i arbeid				33
- sykemeldt				24
- attføring				25
- uføretrygdet				12
- annet				6

**Kommentar til tabellen:** Blant de 127 pasientene finner jeg at det er flest kvinner. På undersøkelsestidspunktet hadde de fleste en relativt kort sykdomsvarighet, men enkelte med svært lang sykdomsvarighet drar gjennomsnittet opp. De er relativt høyt utdannet, gjennomsnittlig med en utdanning utover videregående skole. Det er få uføretrygdet, men bare 1/3 er i aktivt arbeid. Litt oppsiktsvekkende er det at debutalderen er såpass høy samtidig som over halvparten er enslige.

**Tabell A 3: Bruksmønster:**

	n	N (total)	%
Antipsykotika (AP)	60	127	47
- minst to ulike AP	10	60	17
- førstegenerasjons AP	17	60	28
- annengenerasjons AP	50	60	83
Antidepressiva (AD)	56	127	44
- to ulike AD	9	56	16
- TCA	2	56	4
Stemningsstabiliserende medikamenter (ST)	72	127	57
- minst to ulike ST	9	72	13

**Kommentar til tabellen:** Flere pasienter bruker både første og annengenerasjons antipsykotika, men de aller fleste bruker fortrinnsvis annengenerasjonsantipsykotika. Det er i tråd med gjeldende retningslinjer i Norge. Ikke overraskende brukes stemningsstabiliserende medikamenter hos over halvparten, mens under halvparten bruker antipsykotika og antidepressiva.

8 pasienter kombinerer 2 ulike antipsykotika. 2 pasienter kombinerer 3 ulike antipsykotika.

8 pasienter kombinerer 2 ulike stemningsstabiliserende medikamenter. 1 pasient kombinerer 3 ulike stemningsstabiliserende.

**Tabell A 4: Mest brukte antipsykotikum:**

Medikamentnavn:	Antall pasienter: n = 60	%	Dose gj.snitt:
Olanzapin	33	55	7,3 mg
Ziprazidon	8	13	80,0 mg
Levomepromazin*	8	13	-
Klorprotixen*	5	8	-

**Kommentar til tabellen:** \*Levomepromazin brukes som tilleggsmedikasjon i 7 tilfeller og klorprotixen brukes som tilleggsmedikasjon i 2 tilfeller – derfor er ikke dose utregnet her. Dosenivået for de øvrige medikamentene i gjennomsnitt sammenfaller fint med anbefalt dose, og er relativt lav.

**Tabell A 5: Mest brukte antidepressiva:**

Medikamentnavn:	Antall pasienter n = 56	%	Dose gj.snitt
Venlafaxin	16	29	152,3 mg
Escitalopram	12	21	14,2 mg
Citalopram	12	21	24,2 mg
Mirtazepin*	9	16	38,3 mg

**Kommentar til tabellen:** \*Mirtazepin er tilleggsmedikasjon i 5 tilfeller. Dosenivået ligger i anbefalt dosenivå.

Dosenivået til de øvrige medikamentene ligger akkurat i øvre grenseområde for anbefalt døgndose, men godt nedenfor maksimalt anbefalt døgndose.

**Tabell A 6: Mest brukte stemningsstabiliserende medikamenter:**

Medikamentnavn	Antall pasienter n = 72	%	Dose gj.snitt
Lamotrigin	34	47	167,1 mg
Litium	23	32	184,4 mg
Valproat	13	18	946,2 mg

**Kommentar til tabellen:**

Det er litt overraskende at lamotrigin brukes oftere enn litium og valproat. Dosenivåene synes rimelige.

## B) SCHIZOFRENI OG BESLEKTEDE PSYKOSER:

**Tabell B 1: Diagnostisk fordeling:**

Diagnose:	Antall pasienter:
<i>Schizofreni</i>	
- <i>paranoid</i>	99
- <i>kataton</i>	1
- <i>residual</i>	3
- <i>udifferensiert</i>	8
- <i>disorganisert</i>	8
- <i>vedvarende</i>	2
- <i>uspesifisert</i>	2
	123
<i>Psykose:</i>	27
<i>INA (n= 24), kortvarig (n = 3)</i>	
<i>Schizoaffektiv lidelse</i>	32
<i>Schizofreniform lidelse</i>	8
<i>Vrangforestillingslidelse</i>	4
	194

**Tabell B 2: Pasientkarakteristika:**

	Spredning	Gj.snitt	Median	%
Alder	18 – 27	33,0	30,5	
Utdannelse, år	7 – 22	12,6	12	
Sykdomsvarighet, år	0 – 48	7,4	4	
Alder sykdomsdebut	14 – 54	25,8	23	
GAF symptom	22 – 78	42,0	39	
GAF funksjon	22 – 85	43,7	40	
Menn				57
Sivil status				
- gift/samboer				16
- enslig				74
- skilt/separert				9
Arbeidsstatus				
- i arbeid				16
- sykemeldt				9
- attføring				32
- uføretrygdet				28
- annet				15

**Kommentar til tabellen:** I denne gruppen finner jeg flest menn. Pasientene har gjennomgående litt lavere utdannelse enn pasientene i den affektive gruppen, men også her har de aller fleste fullført videregående opplæring. De er noen år yngre, og har gjennomgående lavere GAF -skåre. Over 70 % er enslige i denne gruppen, og bare 16 % i aktivt arbeid.

**Tabell B 3: Bruksmønster:**

	N	N (total)	%
Antipsykotika (AP)	172	194	89
- minst to ulike AP	50	172	30
- førstegenerasjons AP	45	172	26
- annengenerasjons AP	160	172	93
Antidepressiva (AD)	64	194	33
- to ulike AD	6	64	9
- TCA	0	64	0
Stemningsstabiliserende medikamenter. (ST)	45	194	23
- to ulike ST	7	45	16

**Kommentar til tabellen:** De aller fleste bruker antipsykotika, langt færre antidepressiva og stemningsstabiliserende medikamenter.

40 pasienter kombinerer 2 ulike antipsykotika, 10 pasienter kombinerer 3 ulike antipsykotika.

**Tabell B 4: Mest brukte antipsykotikum:**

Medikamentnavn:	Antall pasienter: N = 172	%	Dose gj.snitt:
Olanzapin	81	47	14,8 mg
Risperidon	22	13	3,5 mg
Ziprazidon	20	12	81,2 mg
Aripiprazol	17	10	15,0 mg
Levomepromazin*	13	8	-
Perfenazin*	13	8	-

**Kommentar til tabellen:** \*Levomepromazin som tilleggsmedikasjon ble brukt i 12 tilfeller og perfenazin som tilleggsmedikasjon i 6 tilfeller.

Dosenivået synes rimelig.

**Tabell B 5: Mest brukte antidepressiva:**

Medikamentnavn:	Antall pasienter n = 64	%	Dose gj.snitt
Citalopram	23	36	21,2 mg
Escitalopram	17	27	12,0 mg
Venlafaxin	12	19	156,3 mg

**Kommentar til tabellen:**

Det er de samme medikamentene som er mest brukt i den affektive gruppen også, med omtrent det samme gjennomsnittlige dosenivå.

**Tabell B 6: Mest brukte stemningsstabiliserende medikamenter:**

Medikamentnavn	Antall pasienter n = 45	%	Dose gj.snitt
Klonazepam	21	47	1,42 mg
Lamotrigin	12	27	208,3 mg
Valproat	8	17	1000 mg

**Kommentar til tabellen:**

Det gjennomsnittlige dosenivå for lamotrigin og valproat er litt høyere her enn i den affektive gruppen.

**SAMMENLIGNINGER:****Tabell 7: Bruk av ulike medikamenter i de diagnostiske gruppene:**

	Affektive lidelser N = 127	Schizofreni og beslektede psykoser N = 194	P
Bare antipsykotika (AP)	15 (12 %)	86 (44 %)	0,000
Bare antidepressiva (AD)	8 (6 %)	5 (3 %)	0,080
Bare stemnings- stabiliserende (ST)	23 (18 %)	0 (0 %)	0,000
<u>"Monoterapi"</u>	<u><b>46 (36 %)</b></u>	<u><b>91 (47 %)</b></u>	<u><b>0,058</b></u>
AP + AD	16 (13 %)	41 (21 %)	0,050
AP + ST	17 (13 %)	27 (14 %)	0,892
AD + ST	20 (16 %)	0 (0 %)	0,000
AP, AD + ST	12 (9 %)	18 (9 %)	0,959
<u>"Polyfarmasi"</u>	<u><b>65 (51%)</b></u>	<u><b>86 (44 %)</b></u>	<u><b>0,229</b></u>
Ingen medikamenter	16 (13 %)	17 (9 %)	0,258

**Kommentar til tabellen:** Det som skiller seg ut er først og fremst den store andelen pasienter med schizofreni og beslektede psykoser som kun står på antipsykotika.

Det er omtrent like vanlig å kun stå på medikament(er) fra én medikamentgruppe, som å kombinere flere ulike medikamentgrupper.

Diagnostisk fordeling blant dem som ikke bruker medikamenter:

Schizofreni, paranoid: 7 pasienter.

Schizofreni, vedvarende: 1 pasient.

Schizofreniform: 1 pasient.

Schizoaffektiv lidelse: 2 pasienter.

Psykotisk lidelse, INA: 5 pasienter.

Vrangforestillingslidelse: 1 pasient.

Bipolar type I: 4 pasienter, hvorav 1 pasient med psykotiske symptomer.

Bipolar type II: 8 pasienter.

Alvorlig depressiv lidelse/episode: 4 pasienter, hvorav 1 pasient med psykotiske symptomer.

**Tabell 8: Forskjellene i bruksmønster i gruppene:**

Kjikkvadranttest:

	AP	AD	ST
<b>Affektiv lidelse</b> (n = 127)	60 (47 %)	56 (44 %)	72 (57 %)
<b>Schizofreni og beslektede psykoser</b> (n = 194)	172 (89 %)	64 (33 %)	45 (23 %)
	P = 0,000	p = 0,055	P = 0,000

**Kommentar til tabellen:** Som ventet fant jeg at flere pasienter i schizofreni-gruppen enn i den affektive gruppen brukte antipsykotika- en signifikant forskjell. Likeså at flere brukte stemningsstabiliserende medikamenter i den affektive gruppen. Med hensyn til antidepressiva fant jeg ingen statistisk signifikant forskjell, selv om det var tydelige forskjeller i bruken i de to gruppene.

## Del IV

### DISKUSJON

Denne undersøkelsen bekrefter at psykofarmaka brukes i stor utstrekning blant pasienter med alvorlige mentale lidelser.

Likevel fant jeg at hele 13 % av pasientene i den affektive gruppen, og 9 % i schizofrenigruppen, verken bruker antipsykotika, antidepressiva eller stemningsstabiliserende medikamenter. Hvorvidt disse pasientene bruker andre medikamenter, som andre benzodiazepiner enn klonazepam og lignende, forteller denne undersøkelsen ingenting om. Undersøkelsen forteller også kun om hvilke medikamenter og doser som er foreskrevet, ikke om pasienten faktisk tar medikamentene slik som det er anbefalt.

Antipsykotika blir hyppig brukt i begge gruppene. I tråd med gjeldende retningslinjer blir annengenerasjons antipsykotika oftest brukt (6, 16, 23). Fortsatt står mange pasienter på førstegenerasjons antipsykotika, men denne andelen er mindre enn hva en annen norsk undersøkelse fant (6). Spørsmålet er om det alltid er det beste for pasienten å bruke et atypisk medikament. Flere studier stiller seg tvilende til dette, mye på grunn av økt fare for stoffskifte- og hjerte/kar- bivirkninger (3-5,24).

Når det gjelder bruken av antidepressiva, finner vi ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene. Det er altså også relativt utbredt bruk av antidepressiva hos pasienter med schizofreni eller beslektede psykoser, og undersøkelser bekrefter at depresjon og schizofreni ofte henger sammen (25).

I følge norske retningslinjer bør pasienter med bipolar lidelse alltid tilbys stemningsstabiliserende medikamenter som vedlikeholdsbehandling. Ved mild eller moderat bipolar depresjon kan pasientene stå på stemningsstabiliserende medikamenter alene. Antidepressiva legges til ved alvorlig bipolar depresjon (26). I følge de samme retningslinjene skal antipsykotika ikke brukes som vedlikeholdsbehandling, men nå har annengenerasjons antipsykotika fått indikasjon til bruk ved forebyggende vedlikeholdsbehandling ved bipolar lidelse (24)

Stemningsstabiliserende medikamenter brukes mest i den affektive gruppen. Det er overraskende at lamotrigin er det stemningsstabiliserende medikament som er mest brukt i denne gruppen, og også hyppig brukt i schizofrenigruppen. Dette medikamentet har ikke dokumentert effekt på mani (27). I den ovenfornevnte norske undersøkelsen finner vi også at antiepileptika er de mest brukte stemningsstabiliserende medikamentene (6). I schizofrenigruppen er det ingen pasienter som bruker stemningsstabiliserende som monoterapi. Dette er i tråd med gjeldende anbefalinger (27).

Det er overraskende at ikke flere pasienter i schizofrenigruppen kun står på ett antipsykotikum. Det viser seg at polyfarmasi er relativt utbredt, spesielt i schizofrenigruppen. Flere studier stiller seg tvilende til en slik praksis, og anbefaler kun bruk av ett antipsykotikum utover akuttfasen (16, 23). 30 % av pasientene i schizofrenigruppen bruker minst to antipsykotika, og dette sammenfaller med resultater fra en den andre norske undersøkelsen (6). For at bruk av flere antipsykotika skal kunne forsvares, skal alle andre muligheter være utprøvd, i følge Miller & Craigs 4 veier for lang-tids kombinasjonsbehandling (6). Bortsett fra en kombinasjon som inkluderer klozapin, mangler det sikkert grunnlag for slik behandling, og flere bivirkninger kan være resultatet. I mitt materiale er det også overraskende at det ikke er forskjeller mellom gruppene når det gjelder å kombinere stemningsstabiliserende med antipsykotika. En ville forventet at dette var mest vanlig hos pasienter med affektive lidelser. En fransk undersøkelse fra 2004 fant at valproat kombinert med antipsykotika utøvet en bedre antimanisk effekt enn antipsykotika alene, og resulterte også i en lavere dosering av antipsykotika (28). Også i Norge har vi undersøkelser som konkluderer med at enkelte pasienter med schizofreni kan ha beskjeden effekt av antipsykotika i monoterapi, og at man må vurdere stemningsstabiliserende medikamenter som et tillegg (27). Ved affektive innslag i symptombildet til en pasient med schizofreni, vurderes også en kombinasjonsbehandling av antipsykotika og stemningsstabiliserende medikamenter (2).

Når det gjelder medikamentdosene, synes disse rimelige jevnt over. Det anbefales å starte med lav dose, spesielt av antipsykotika.

I det store og hele finner jeg at det er overraskende liten forskjell i bruksmønsteret til pasienter i schizofrenigruppen og den affektive gruppen. Antipsykotika, antidepressiva og stemningsstabiliserende medikamenter er hyppig brukt i begge gruppene. Og kanskje er ikke diagnosene så absolutte og forskjellige som man tidligere har trodd? Nyere forskning kan tyde på at schizofreni og affektiv lidelse er nærmere beslektet enn man har antatt (6,25).

Kan man så stole på mine resultater? Jeg gikk igjennom et relativt stort materiale, som var helt naturalistisk. Pasientene var ikke innlagte, dermed er ikke pasientene i de dårligste fasene tatt med. Heller ikke de "letteste" pasientene, hjemmehørende i primærhelsetjenesten, er med da dette materialet er fra spesialisthelsetjenesten. Jeg står igjen med pasienter fra det midterste sjiktet, dette er trolig rimelig representativt. Videre vet jeg ikke hvilken stemningsepisode pasientene i den affektive gruppen befinner seg i, men dømt ut i fra GAF-verdien er det ikke trolig at det store flertall er i en aktiv sykdomsperiode.

## KONKLUSJON

Affektiv lidelse og schizofreni er alvorlige psykiatriske lidelser som rammer mange mennesker. Psykofarmaka utgjør en stor og viktig del av behandlingen, hvor målet er å holde sykdommen i sjakk og bedre livskvaliteten til pasientene. Det er vesentlig å forsøke å unngå plagsomme bivirkninger av medikamentene. Nye psykofarmaka lanseres stadig, og det er ikke lett å vite hva som er den beste behandlingen for pasienten. De nyeste retningslinjene fra Statens helsetilsyn er fra år 2000, men det finnes annen god og oppdatert kunnskap om psykofarmaka i form av lærebøker og artikler.

I denne oppgaven hvor jeg forsøkte å kartlegge bruksmønsteret av psykofarmaka hos pasienter med affektiv lidelse og hos pasienter med schizofreni, fant jeg i stor grad samsvar med gjeldende retningslinjer. Men spørsmålet er om de nye strømmingene i tiden om bl.a. annengenerasjons antipsykotikas egentlige uovertruffenhet, vil komme til å endre de offisielle retningslinjer i fremtiden og dermed også bruksmønsteret.

Av oppsiktsvekkende og avvikende funn kan nevnes den ustrakte bruken av lamotrigin til pasienter med affektiv lidelse, samt den utbredte praksisen med polyfarmasi.

Det er overraskende små forskjeller i den medikamentelle behandlingen av pasienter med affektiv lidelse og schizofreni, noe som kanskje er med på å styrke hypotesen om at begge lidelsene egentlig er del av et sammenhengende kontinuum?

## Del V

## LITTERATURREFERANSER

1. Lingjærde O. Psykofarmaka. Kristiansand: Høyskoleforlaget, 2001.
2. Vogt H. Stemningsepidemien. A-magasinet. Aftenposten, 2007; 7; 8 -14.
3. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 2005; 353: 1209-23.
4. Tiihonen J, Wahlbeck K, Lonnqvist J, Klaukka T et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. BMJ 2006; 333: 224-7.
5. Mc Cue RE, Waheed R, Urcuyo L et al. Comparative effectiveness of second-generation antipsychotics and haloperidol in acute schizophrenia. Br J Psychiatry 2006; 189: 433-40.
6. Johnsen E, Svingen GF, Jørgensen HA. Practice regarding antipsychotic therapy: a cross-sectional survey in two Norwegian hospitals. Nord J Psychiatry 2004; 58: 313-17
7. Opjordsmoen S, Delusional disorders I. Comparative long-term outcome. Acta Psychiatrica Scandinavica. 1989; 80; 603-12.
8. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell. 2004.
9. Larsen TK. Tidlig intervensjon ved schizofreni. I: Rund BR, red. Schizofreni. Stavanger: Hertevig, 2005; 239-52.
10. Opjordsmoen S. Medikamentell behandling av schizofreni. I: Rund BR, red. Schizofreni. Stavanger: Hertevig, 2005; 309 – 20.
11. Dahl AA, Eitinger L, Malt UF et al. Lærebok i psykiatri. Oslo: Univeritetsforlaget, 1994.



12. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition. Washington, DC: APA, 1994.
13. WHO. ICD-10: Psykiske lidelser og atferdsforstyrrelser. Oslo: Gyldendal, 2000.
14. Kringlen E. Psykiatri. 8. utgave. Oslo: Gyldendal, 2005.
15. Stahl SM. Essential psychopharmacology. Cambridge: Cambridge University Press, 1996: 253 – 62.
16. Jørgensen HA. Medikamentell behandling av schizofreni. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2206-9.
17. Felleskatalogen. 2006.
18. [http://www.ullevål.no/modules/module\\_123/proxy.asp?iCategoryId=700&iInfoId=9669&iDisplayType=2](http://www.ullevål.no/modules/module_123/proxy.asp?iCategoryId=700&iInfoId=9669&iDisplayType=2)
19. Birkenaes AB, Sjøgaard AJ, Engh JA et al. Sociodemographic characteristics and cardiovascular risk factors in patients with severe mental disorders compared with the general population. J Clin Psychiatry; 67: 425-33.
20. Karterud S, Pedersen G, Løvdaahl H et al. Klinikk for psykiatri. Ullevål sykehus. Januar 1998.  
<http://www.med.uio.no/us/dn/kvalsikr/skjemaer/Gafveil.pdf>
21. Birkenaes AB, Opjordsmoen S, Brunborg C et al. The level of cardiovascular risk factors in bipolar disorder equals that of schizophrenia: a comparative study. J Clin Psychiatry 2007. In press.
22. SPSS.14.0, "Statistical Product and Service Solutions".
23. Statens helsetilsyn. Schizofreni – kliniske retningslinjer for utredning og behandling. Utredningsserien 9: 2000.
24. [http://www.astrazeneca.no/azmedica/CNS/0502\\_helseschizofreni.html](http://www.astrazeneca.no/azmedica/CNS/0502_helseschizofreni.html)
25. [http://www.astrazeneca.no/azmedica/CNS/0403\\_bipolar.html](http://www.astrazeneca.no/azmedica/CNS/0403_bipolar.html)
26. Statens helsetilsyn. Stemningslidelser – kliniske retningslinjer for utredning og behandling. Utdanningsserien 3: 2000.
27. Berle JØ, Spigset O. Har stemningsstabiliserende legemidler noen plass i behandlingen av schizofreni? Tidsskr Nor Lægeforen 2005;125: 1809-12.
28. Vacheron-Trystram MN, Braitman A, Cheref S et al. Antipsychotics in bipolar disorders. Encephale. 2004; 30: 417-24.